



TITLE:

表在性膀胱癌に対する5'-DFURの再発予防効果の検討

AUTHOR(S):

窪田, 吉信; 野口, 純男; 増田, 光伸; 穂坂, 正彦; 野口, 和美; 三浦, 猛; 池田, 伊知郎; ... 北見, 一夫; 佐藤, 和彦; 菅野, ひとみ

CITATION:

窪田, 吉信 ...[et al]. 表在性膀胱癌に対する5'-DFURの再発予防効果の検討. 泌尿器科紀要 2000, 46(8): 525-530

ISSUE DATE:

2000-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114347>

RIGHT:

表在性膀胱癌に対する 5'-DFUR の再発予防効果の検討

神奈川泌尿器科 5'-DFUR 研究会 (代表: 穂坂正彦)

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 穂坂正彦教授)

窪田 吉信, 野口 純男, 増田 光伸, 穂坂 正彦

横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター

野口 和美

神奈川県立がんセンター泌尿器科

三浦 猛, 池田伊知郎, 近藤猪一郎

横浜市民病院泌尿器科

森山 正敏, 福島 修司

横須賀共済病院泌尿器科

福田 百邦

横浜南共済病院泌尿器科

福岡 洋

藤沢市民病院泌尿器科

広川 信, 千葉喜美男

横浜市立港湾病院泌尿器科

宮井 啓国

横浜船員保険病院泌尿器科

佐々木紘一

茅ヶ崎市立病院泌尿器科

仙賀 裕

横須賀北部共済病院泌尿器科

絵鳩 哲哉

国際親善総合病院泌尿器科

北見 一夫

社会保険相模野病院泌尿器科

佐藤 和彦

東芝林間病院泌尿器科

菅野ひとみ

5'-DFUR CHEMOPROPHYLAXIS IN SUPERFICIAL BLADDER CANCER

Kanagawa Urology 5'-DFUR Study Group

Yoshinobu KUBOTA, Sumio NOGUCHI, Mitsunobu MASUDA and Masahiko HOSAKA

From the Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine

Kazumi NOGUCHI

From the Urology Unit., Yokohama City University Medical Center

Koichi SASAKI

From the Department of Urology, Yokohama Seimens' Insurance Hospital

Takeshi MIURA, Ichiro IKEDA and Ichiro KONDO

From the Department of Urology, Kanagawa Cancer Center

Masatoshi MORIYAMA and Shuji FUKUSHIMA

From the Department of Urology, Yokohama Municipal Citizens Hospital

Momokuni FUKUDA

From the Department of Urology, Yokosuka Kyosai Hospital

Hiroshi FUKUOKA

From the Department of Urology, Yokohama Minami Kyosai Hospital

Makoto HIROKAWA and Kimio CHIBA

From the Department of Urology, Fujisawa Municipal Hospital

Keikoku MIYAI

From the Department of Urology, Yokohama City Kouwan Hospital

Yutaka SENG

From the Department of Urology, Chigasaki Municipal Hospital

Tetsuya EBATO

From the Department of Urology, Yokosuka Hokubu Kyosai Hospital

Kazuo KITAMI

From the Department of Urology, International Good Will Hospital

Kazuhiko SATO

From the Department of Urology, Social Insurance Sagamino Hospital

Hitomi KANNO

From the Department of Urology, Toshiba Rinkan Hospital

5'-Deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR), an oral fluorinated pyrimidine carbamate, is widely used in patients with gastrointestinal and breast cancers because of its effectiveness. However, in bladder cancer, response rates have only been reported in Phase II clinical trials. Therefore, we conducted a

prospective randomized trial to investigate chemoprophylactic effect of 5'-DFUR against recurrence of superficial bladder cancer after transurethral bladder tumor resection (TUR-Bt). The subjects were grouped as follows: 1) 5'-DFUR group (n=31), received 600 mg/day of 5'-DFUR starting 2-3 weeks after TUR-Bt for 2 years; and 2) control group (n=31) received no 5'-DFUR. Although there was no significant difference between groups, the cumulative recurrence rates was more favorable in the 5'-DFUR group ($p=0.256$) than in the controls. Results according to cancer factors showed that, in patients with G2 based on grading, those in the 5'-DFUR group tended to have a lower recurrence rate than the control group ($p=0.070$). There was a 40% incidence of adverse drug reactions (12/30 patients), primarily slight gastrointestinal symptoms which disappeared or improved with drug discontinuation. The results of the present study suggest that 5'-DFUR might be the choice of treatment to prevent recurrence of superficial bladder cancer.

(Acta Urol. Jpn. 46: 525-530, 2000)

Key words: Bladder cancer, Recurrence prevention, 5'-DFUR

緒 言

表在性膀胱癌に対する治療として経尿道的切除術 (TUR-Bt) が確立されているが、TUR-Bt 後5年以内に約半数の症例が再発をきたし、一部は悪性進展を起こす¹⁾。そのため、再発予防として術後補助化学療法が検討され、その多くは抗癌剤を用いた膀胱内注入療法であり優れた成績が報告されている²⁾。しかし、膀胱内注入療法において投与方法、投与期間などが未だ十分検討されておらず、また、腫瘍部以外の膀胱上皮への影響など未知の部分も多い。さらには膀胱内注入時の患者へ与える苦痛などの問題もある。一方、経口剤による全身化学療法、おもにフッ化ピリミジン系抗癌剤を用いた補助化学療法も検討され、いくつか有用性を示した報告がなされている^{3,4)}。しかし、それらについても投与薬剤、投与方法、投与期間などの検討は十分とは言い難く、未だ未知の部分も多いのが現状である。

経口フッ化ピリミジン系抗癌剤、5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) は、消化器癌、乳癌では広く用いられており、抗腫瘍効果を中心に多くの臨床成績が報告され、その有用性が認められている⁵⁻⁸⁾。膀胱癌に対しては臨床第Ⅱ相試験における奏効率が31.7%、23.1%と報告されている^{9,10)}。しかし、TUR-Bt 後の再発予防を目的とした補助化学療法に使用した報告は現在までにない。そこで今回われわれは5'-DFURの表在性膀胱癌に対する再発予防効果について横浜市立大学泌尿器科を中心とした多施設共同研究によるprospective randomized trialにより検討を行ったので報告する。

対 象 と 方 法

1. 対象症例

1995年4月から1997年3月までの2年間に共同研究施設15施設において、本研究への参加の同意が得られ、以下の選択条件を満たした症例を対象とした。症

例の選択条件は1) 表在性膀胱癌 (pTa, pT1) で異型度がG1およびG2の症例、2) 初発症例、3) TUR-Bt 施行時に tumor-free と判定された症例、4) 年齢86歳以下の症例、5) 一般状態 (Performance status) が0もしくは1の症例、除外条件は1) 肝、腎、骨髄機能に高度の障害がある症例、2) 活動性の重複癌を有する症例、3) 術後尿細胞診陽性の症例、4) 原発性上皮内癌の症例、5) TUR-Bt 前後に他の化学療法、免疫療法、放射線療法など、何らかの抗癌療法を受けた症例とした。

2. 治療方法

治療方法は、5'-DFUR 群において TUR-Bt 後2~3週目より5'-DFUR 600 mg/day を2年間経口投与、対照群は TUR-Bt 後無治療とした。各治療群の割付は FAX または電話による中央割付方式とし、腫瘍の数 (単発/多発)、組織学的深達度 (pTa/pT1)、組織学的異型度 (G1/G2) を層化要因とする最小化法を用いた。経過観察は原則として3カ月毎に一般臨床検査、膀胱鏡、尿細胞診、1年に1回 IVP を実施し再発の有無について観察した。

3. 評価方法

尿細胞診または膀胱鏡検査にて腫瘍が認められた場合、再発ありとし、TUR-Bt にて腫瘍を切除し病理学的診断を行った。評価項目として累積非再発率をKaplan-Meier 法にて算出し、log-rank test を用いて統計学的処理を行った。両群の背景因子の検討には χ^2 検定およびU検定を用いた。

結 語

1 症例の取扱いおよび患者背景

登録症例は5'-DFUR 群31例および対照群31例の合計62例であった。登録された症例に不適格例はなく全例を累積非再発率の解析対象とし、また、副作用の評価は5'-DFUR 群にて5'-DFUR を非投与であった1例を除外した30例を対象とした。Table 1 に登録症例62例の背景因子を示したが、両群間で偏りは認められ

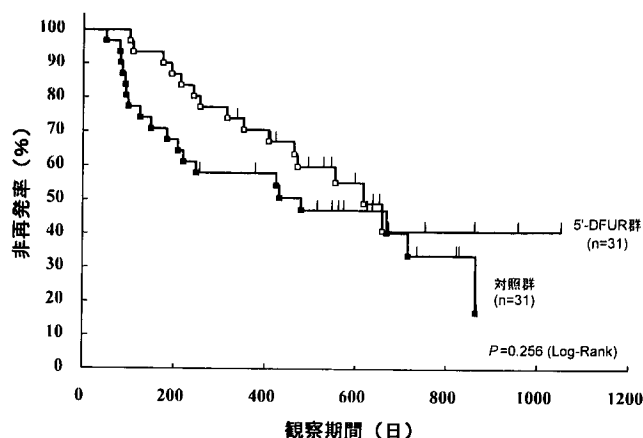


Fig. 1. 累積非再発率 (Kaplan Meier 法) —全例—

Table 1. 背景因子

	5'-DFUR 群 (31例)	対照群 (31例)	P 値
男/女	30/1	25/6	P=0.045
平均年齢±SD (範囲)	65.9±12.2 (38-86)	68.0±9.2 (50-83)	P=0.592
腫瘍数*			
単発	19	19	P=1.000
多発	12	12	
組織学的深達度*			
pTa	17	17	P=1.000
pT1	14	14	
組織学的異型度*			
G1	16	16	P=1.000
G2	15	15	
主腫瘍の大きさ (cm)			
<1	5	9	P=0.360
1-3	22	17	
≥3	4	4	
未記入		1	

* 層化要因

なかった。

2. 投薬状況

5'-DFUR 群における 5'-DFUR の投与日数は 0～660 日で平均 287.0 日 (±SD 217.7 日), 投与量は 0～383.4 g で平均 166.0 g (±SD 126.1 g) であった。

3. 非再発率

累積非再発率を Fig. 1～4 に示す。観察期間の中央値は, 両群で 446 日 (5'-DFUR 群; 494 日, 対照群; 423 日) であった。全例の累積非再発率では, 両群間に差は認められなかったが, 5'-DFUR 群の方が概して良好であった (P=0.256, Fig. 1)。また, 腫瘍因子別に検討したところ, 異型度別に分析すると G2 症例における患者背景因子に偏りは認められないにもかかわらず, G2 症例で 5'-DFUR 群にて再発率が低くなる傾向が認められた (P=0.070, Fig. 4)。

4. 再発による悪性度の進行

異型度については, G1 から G2 への悪化が 5'-

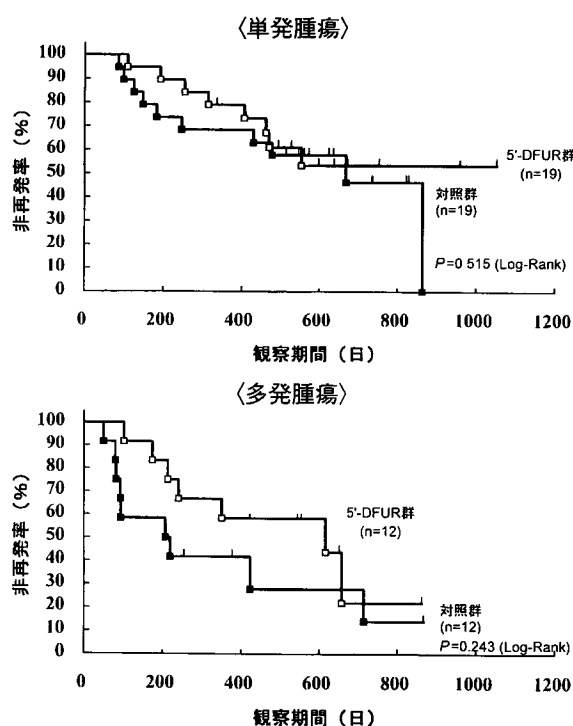


Fig. 2. 累積非再発率 (Kaplan Meier 法) —腫瘍数別—

DFUR 群の再発例 14 例中 3 例, 対照群の再発例 19 例中 1 例に認められ, G2 から G3 への悪化は 5'-DFUR 群では認められなかったが, 対照群では 2 例に認められた。深達度については pTa から pT1 への悪化が 5'-DFUR 群では 1 例, 対照群では 2 例に認められたが, 両群ともに浸潤癌への進展は認められなかった。

5. 副作用

5'-DFUR 投与による, 投与副作用発現率は, 30 例中 12 例, 40.0% であった (Table 2)。おもな自覚症状としては食欲不振, 口内炎, 腹部膨満感などの消化器症状が 9 例 (30.0%) に, その他 GOT GPT 異常, 皮膚剥離, 腎機能悪化, 味覚異常が認められたが, いずれもその程度は軽微であり, 休薬 中止によりほとんどが軽快あるいは回復した。

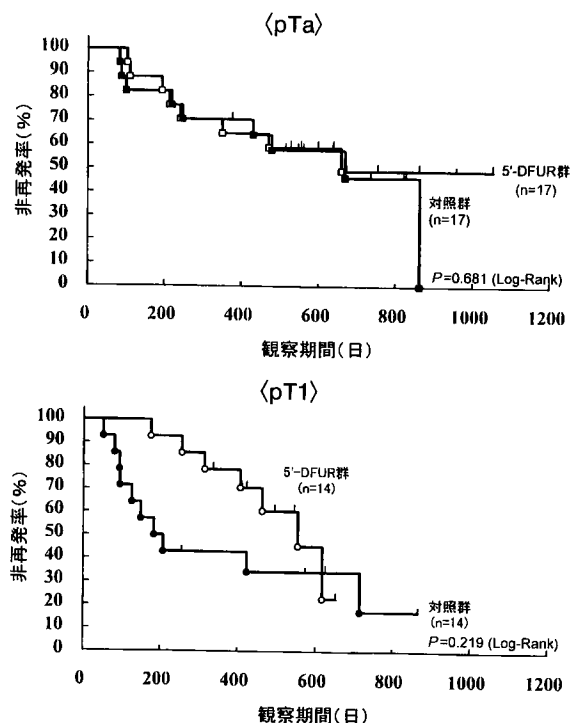


Fig. 3. 累積非再発率 (Kaplan Meier 法) — 深達度別 —

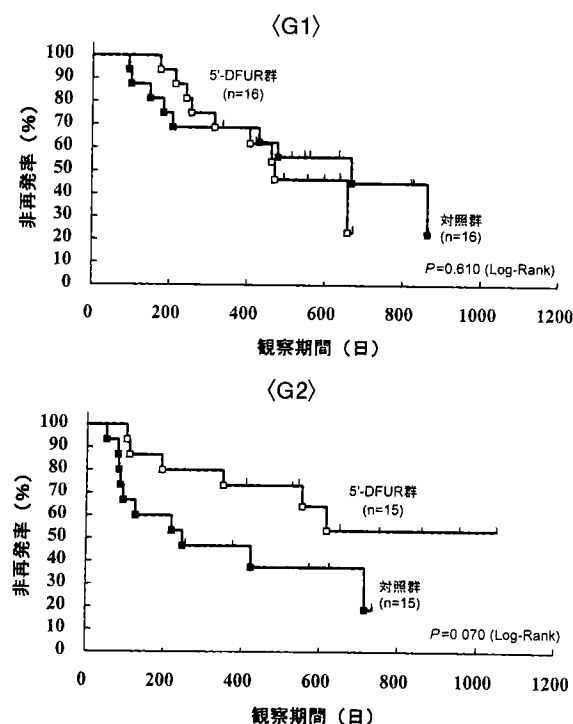


Fig. 4. 累積非再発率 (Kaplan Meier 法) — 異型度別 —

考 察

表在性膀胱癌の治療は、第1に病巣の除去、第2に再発の予防、第3に浸潤癌への進展や遠隔転移の防止である。第1の病巣の除去に関し可視的腫瘍に対しては現在のところ TUR-Bt に優るものはないと言って

Table 2. 副作用

	発現例数	(発現率)
消化器症状	9	(30.0%)
GOT・GPT 異常	1	(3.3%)
皮膚剥離	1	(3.3%)
腎機能悪化	1	(3.3%)
味覚異常	1	(3.3%)
全 体	12	(40.0%)

も過言ではない。そして、第2の再発については、TUR-Bt 後の膀胱内注入療法が主たる治療であり、用いられる薬剤はアルキル化剤、抗癌剤抗生物質、BCG などである。再発予防に対する膀胱内注入療法は良好な成績が多数報告されているが、用いる抗癌剤、投与量、TUR-Bt 後の投与開始時期、投与期間など、至適投与方法については未だに解決されていない点も多い²⁾。しかし、投与期間については、一般的に比較的長期間の注入維持療法を実施することが必要との結果が得られているが¹¹⁾、長期投与により動物実験では発癌に促進的に作用することを示唆する知見¹²⁾や臨床においても予期せぬ病勢の進行を観察することがあり¹³⁾、頻回の注入療法の長期間継続は好ましくないのではとの問題点が挙げられている。

一方、表在性膀胱癌に対する全身投与方法としては、経口フッ化ピリミジン系抗癌剤による有用性の報告が散見される。それら薬剤については適切に使用されれば副作用も軽微であり長期投与も可能である。神奈川県泌尿器科 UFT 研究会は、TUR-Bt 後の UFT 2年間投与と非投与の比較において、UFT 投与群の4年非再発率が71.3%であったのに対し、非投与群では41.9%であり、UFT 群が有意に良好であった。特に腫瘍数単発、最大径1cm未満の症例においてUFT 投与群の非再発率が優れていたと報告している³⁾。

今回われわれが術後補助療法として検討を行った5'-DFURは、1976年にCookらによって合成されたフッ化ピリミジン化合物であり¹⁴⁾、腫瘍組織にて正常組織に比し高い活性を示すThymidine phosphorylase (dThdPase) によって5-FU変換される腫瘍選択性の高い薬剤である¹⁵⁾。そして、この5'-DFURの変換酵素であるdThdPaseは血管内皮細胞増殖因子の1つであるPD-ECGF (platelet-derived endothelial cell growth factor) と同一蛋白であることが判明しており¹⁶⁾、O'BrienらはPD-ECGF、dThdPaseが表在性膀胱癌に比し浸潤性膀胱癌で高い値を示すことから浸潤増殖過程への関与を示唆すると報告している¹⁷⁾。

われわれも5'-DFURの臨床応用へのpilot studyとしてdThdPaseと膀胱癌の腫瘍因子との関連性に

について検討を行い, dThdPase が深達度や異型度の進行した症例で高い値を示す結果を報告してきた¹⁸⁾

Mizutani らも同様の結果を得ている¹⁹⁾ 一方, dThdPase 値と 5'-DFUR の効果との関連性に関する報告もあり, 膀胱癌や婦人科癌などの各種ヒト実験腫瘍株においては, dThdPase 値と 5'-DFUR の抗腫瘍効果が正の相関を示すと報告されている²⁰⁾ また, 臨床において Toi らは, 根治乳癌症例に対して dThdPase 発現例は非発現例に比し, 5'-DFUR 投与が有意に再発抑制効果を発揮したと報告している²¹⁾ したがって, dThdPase と 5'-DFUR の効果に関連性があり, dThdPase が 5'-DFUR の効果予測因子的役割を担っているとする可能性が示唆されている。

今回のわれわれの成績では, 累積再発率は全体で 5'-DFUR 群と対照群に差は認められなかった ($P=0.256$) が, 腫瘍因子別の検討では, G2 症例において 5'-DFUR 群にて再発率が低くなる傾向が認められた ($P=0.070$)。これらの結果からの推察として dThdPase 値が高い症例が多い G2 症例に対して 5'-DFUR の効果がより発揮された可能性があるという解釈もできる。先に述べた UFT での再発予防成績は, 単発腫瘍, 腫瘍径 1 cm 未満など, 進行程度の低い症例において, より再発抑制効果を発揮しているという傾向が得られており, 5'-DFUR での傾向とは異なる点に興味深い。これら結果から経口フッ化ピリミジン系抗癌剤は, 悪性度や進行程度に応じて薬剤を選択できる可能性も示唆され, 今後, 比較試験における検討が必要と考えられた。

一方, 表在性膀胱癌に対する TUR-Bt 後の補助療法としては, 経口フッ化ピリミジン系抗癌剤は比較的長期投与が可能でありかつ副作用も軽微なものと予測されるが今回の 5'-DFUR での結果も副作用は軽微なもののみであった。

今回の 5'-DFUR の投与による副作用は 30 例中 12 例 (40.0%) で発現し, おもな副作用は消化器症状であった。従来報告されている術後補助療法としても 5'-DFUR 単剤投与による副作用発現頻度と比し, 発現率は若干高値ではあるが, 重篤なものは認められず, また, 血液系の副作用もなかったことなどから安全性面についても術後の補助化学療法として適するものと思われた。

以上の結果を考えると, 5'-DFUR は表在性膀胱癌に対する再発予防治療薬の 1 つの選択肢となりうる可能性が示唆される。しかし, 今回のわれわれの研究は, 症例数は十分でなく, 5'-DFUR の効果を十分に検討するには至っていない。今後は dThdPase の発現と, 5'-DFUR の効果の関連性などを検討していく必要があると考える。さらには, 適切な患者対象の選定についての検討が求められるであろうと思われる。

結 語

1) 表在性膀胱癌に対する TUR-Bt 後の 5'-DFUR 再発予防効果について prospective randomized trial にて検討を行った。5'-DFUR 群 ($n=31$) においては TUR-Bt 後 2~3 週目より 600 mg/day を 2 年間投与し, 対照群 ($n=31$) では TUR-Bt 後無治療とした。

2) 両群の累積非再発率は全体では有意差を認めなかったが, 5'-DFUR 群の方が概して良好であった ($P=0.256$)。また, 腫瘍要因別の検討では, 異型度別の分析で G2 症例において 5'-DFUR 群にて再発率が低くなる傾向が認められた ($P=0.070$)。

3) 5'-DFUR による副作用発現率は 40.0% (12/30) であったが, いずれもその程度は軽微であった。

4) 以上の結果より 5'-DFUR は表在性膀胱癌に対する再発予防治療薬の 1 つの選択肢となりうる可能性を示唆するが, 今後更なる検討が必要であると考えられた。

文 献

- 1) 赤座英之: 表在性膀胱癌に対する膀胱内注入療法の現状と問題点. 臨泌 **42**: 951-961, 1988
- 2) 松村陽右 膀胱腔内注入療法. 癌と化療 **16**: 193-198, 1989
- 3) 福島修司, 窪田吉信, 穂坂正彦, ほか: 表在性膀胱癌に対する UFT の再発予防効果の検討. 泌尿器外科 **6**: 353-358, 1993
- 4) 内藤克輔, 久住治男, 酒井 晃, ほか: 膀胱腫瘍の再発防止に関する研究—UFT 内服による再発防止効果—. 泌尿紀要 **36**: 487-494, 1990
- 5) 仁井谷久暢, 木村禰代二, 齊藤達雄, ほか: 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) の各種悪性腫瘍に対する第 2 相多施設共同研究. 癌と化療 **12**: 2044-2051, 1985
- 6) Yayoi E, Takatsuka Y, Maeura Y, et al.: Comparison of response to 5'-deoxy-5-fluorouridine therapy alone and in combination with tamoxifen or medroxyprogesterone acetate in advanced and recurrent breast cancer. Int J Oncol **5**: 27-32, 1994
- 7) 吉川宣輝, 田口鐵男, 酒井克治, ほか: 進行・再発大腸癌に対する高用量 Doxifluridine (5'-DFUR)+Mitomycin C (MMC) 併用療法. 癌と化療 **20**: 117-123, 1993
- 8) Koizumi W, Kurihara M, Sasai T, et al.: A phase II study of combination therapy with 5'-deoxy-5-fluorouridine and Cisplatin in the treatment of advanced gastric cancer with primary foci. Cancer **72**: 658-662, 1993
- 9) 大森弘之, 松村陽右, 越智淳三, ほか: 5'-DFUR の膀胱癌 前立腺癌に対する臨床第 II 相試験. 癌と化療 **18**: 2307-2314, 1991

- 10) 窪田吉信, 三浦 猛, 執印太郎, ほか: 膀胱癌に対する 5'-DFUR (フルツロン) カプセル Phase II Study. 癌と化療 **18**: 2301-2306, 1991
- 11) Akaza H, Isaka S, Koiso K, et al.: Comparative analysis of short-term and long-term prophylactic intravesical chemotherapy of superficial bladder cancer. Cancer Chemother Pharmacol **20**: S91-96, 1987
- 12) Ohtani M, Fukushima S, Okamura T, et al.: Effects of intravesical instillation of antitumor chemotherapeutic agents on bladder carcinogenesis in rats treated with N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine. Cancer **54**: 1525-1529, 1984
- 13) Akaza H, Koiso K, Nijima T, et al.: Prophylactic intravesical chemotherapy: its unexpected course. Jpn J Clin Oncol **12**: 315-320, 1982
- 14) Cook AF, Holman MJ, Kramer MJ, et al.: Fluorinated pyrimidine nucleosides. 3. Synthesis and antitumor activity of a series of 5'-deoxy-5-fluoropyrimidine nucleosides. J Med Chem **22**: 1330-1335, 1979
- 15) 田口鐵男: 5'-DFUR (doxifluridine). 癌と化療 **14**: 2235-2243, 1987
- 16) Furukawa T, Yoshimura A, Sumizawa T, et al.: Angiogenic factor. Nature **356**: 668, 1992
- 17) Tim OB, David C, Susan F, et al.: Different angiogenic pathways characterize superficial and invasive bladder cancer. Cancer Res **55**: 510-513, 1995
- 18) Kubota Y, Miura T, Moriyama M, et al.: Thymidine phosphorylase activity in human bladder cancer: difference between superficial and invasive cancer. Clin Cancer Res **3**: 973-976, 1997
- 19) Mizutani Y, Okada Y and Yoshida O: Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor in bladder carcinoma. Cancer **79**: 1190-1194, 1997
- 20) 三輪昌敬, 関口富美子, 赤座英之, ほか: ノードマウス可移植性ヒト膀胱癌, 子宮頸癌, 卵巣癌に対するフッ化ピリミジン誘導体の抗腫瘍効果の検討. 癌と化療 **18**: 1579-1586, 1991
- 21) Toi M, Ohashi Y, Takatsuka Y, et al.: Selective effect of adjuvant 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) treatment for thymidine phosphorylase positive tumors in primary breast cancer. Proc ASCO **16**: 136a, 1997

(Received on January 13, 2000)

(Accepted on May 18, 2000)